



⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 198 12 462 A 1

⑯ Int. Cl. 6:
C 07 D 487/04
A 61 K 31/415
A 61 K 31/53
// (C07D 487/04,
235:00)C07D 253:10,
295/26

⑯ Aktenzeichen: 198 12 462.7
⑯ Anmeldetag: 23. 3. 98
⑯ Offenlegungstag: 30. 9. 99

DE 198 12 462 A 1

⑯ Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑯ Erfinder:
Niewöhner, Ulrich, Dr., 42929 Wermelskirchen, DE;
Es Sayed, Mazen, Dr., 42115 Wuppertal, DE;
Haning, Helmut, Dr., 42115 Wuppertal, DE;
Nowakowski, Marc, Dr., 42115 Wuppertal, DE;
Schenke, Thomas, Dr., 51469 Bergisch Gladbach,
DE; Bischoff, Erwin, Dr., 42115 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑯ 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on
Dihydrochlorid

⑯ Das 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on
Dihydrochlorid wird aus 2-(2-Ethoxy-phenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on durch
Chlorsulfonierung und anschließender Umsetzung mit einem
Überschuß von etherischer HCl hergestellt. Die Verbin-
dung hemmt insbesondere die Phosphodiesterase V und
eignet sich als Wirkstoff in Arzneimitteln, zur Behandlung
von cardiovaskulären und cerebrovaskulären Erkrankun-
gen und/oder Erkrankungen des Urogenitalsystems, ins-
besondere zur Behandlung der erektilen Dysfunktion.

DE 198 12 462 A 1

Beschreibung

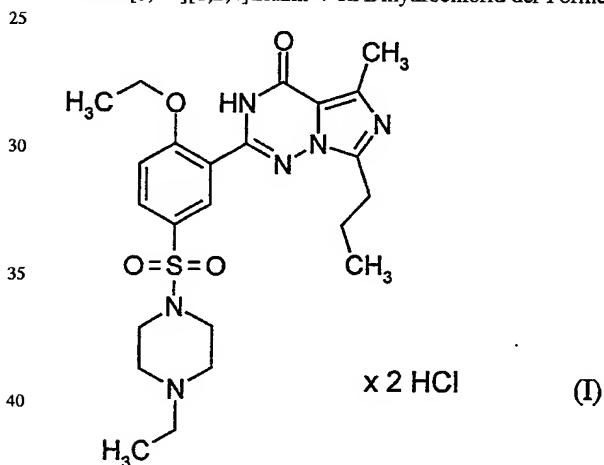
Die vorliegende Erfindung betrifft die Verbindung 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-4-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on Dihydrochlorid, ein Verfahren zu ihrer Herstellung als Arzneimittel, insbesondere als Inhibitoren cGMP-metabolisierender Phosphodiesterasen.

In der Offenlegungsschrift DE 28 11 780 sind Imidazotriazine als Bronchodilatoren mit spasmolytischer Aktivität und Hemmaktivität gegen cyclisches Adenosinmonophosphat metabolisierende Phosphodiesterasen (cAMP-PDE's, Nomenklatur nach Beavo: PDE-III und PDE-IV) beschrieben. Eine Hemmwirkung gegen cyclisches Guanosin-monophosphat metabolisierende Phosphodiesterasen (cGMP-PDE's, Nomenklatur nach Beavo: und Reifsnyder (Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990) PDE-I, PDE-II und PDE-V) ist nicht beschrieben. Es werden keine Verbindungen beansprucht, die eine Sulfonamidgruppe im Arylrest in der 2-Position enthalten. Weiterhin werden Imidazotriazine in FR 22 13 058, CH 59 46 71, DE 22 55 172, DE 23 64 076 und EP 000 9384 beschrieben, die in der 2-Position keinen substituierten Arylrest besitzen, und ebenfalls als Bronchodilatatoren mit cAMP-PDE inhibitorischer Wirkung beschrieben werden.

Die erfindungsgemäße Verbindung ist ein potenter Inhibitor von cyclischen Guanosin 3',5'-monophosphat metabolisierenden Phosphodiesterasen (cGMP-PDE's). Entsprechend der Nomenklatur von Beavo und Reifsnyder (Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990) handelt es sich um die Phosphodiesterase Isoenzyme PDE-I, PDE-II und PDE-V.

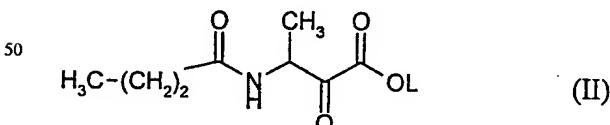
Ein Anstieg der cGMP-Konzentration kann zu heilsamen, antiaggregativen, antithrombotischen, antiproliferativen, antivasospastischen, vasodilatierenden, natriuretischen und diuretischen Effekten führen. Es kann die Kurz- oder Langzeitmodulation der vaskulären und kardialen Inotropie, den Herzrhythmus und die kardiale Erregungsleitung beeinflussen (J. C. Stoclet, T. Keravis, N. Komas and C. Kugnier, Exp. Opin. Invest. Drugs (1995), 4 (11), 1081-1100). Weiterhin ist bekannt, daß Verbindungen, die zu einem cGMP-Anstieg führen, für die Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie beispielsweise der erektilen Dysfunktion, geeignet sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft jetzt 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on Dihydrochlorid der Formel (I)



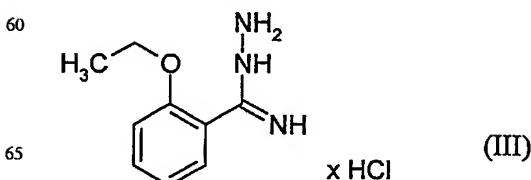
Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



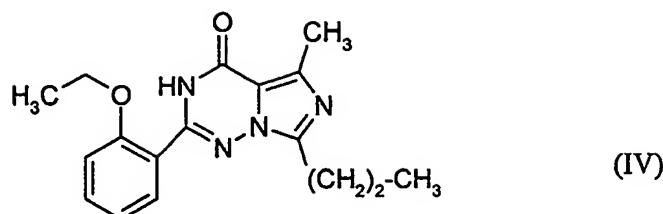
in welcher L für Methyl oder Ethyl steht,

mit der Verbindung der Formel (III)

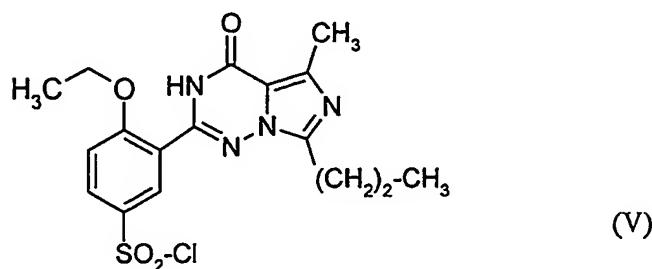


in einer Zwistufensreaktion in den Systemen Ethanol und Phosphoroxytrichlorid/Dichlorethan in die Verbindung der

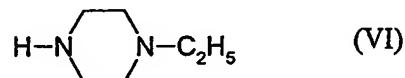
Formel (IV)



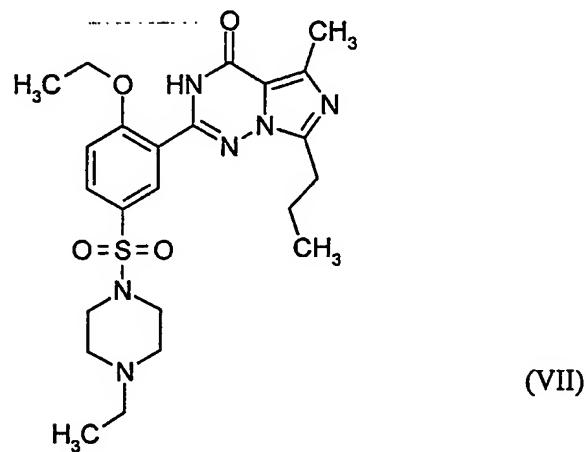
überführt, in einem weiteren Schritt mit Chlorsulfonsäure zu der Verbindung der Formel (V)



umsetzt und abschließend mit dem Amin der Formel (VI)



in inerten Lösemitteln zu dem entsprechenden Sulfonamid der Formel (VII)



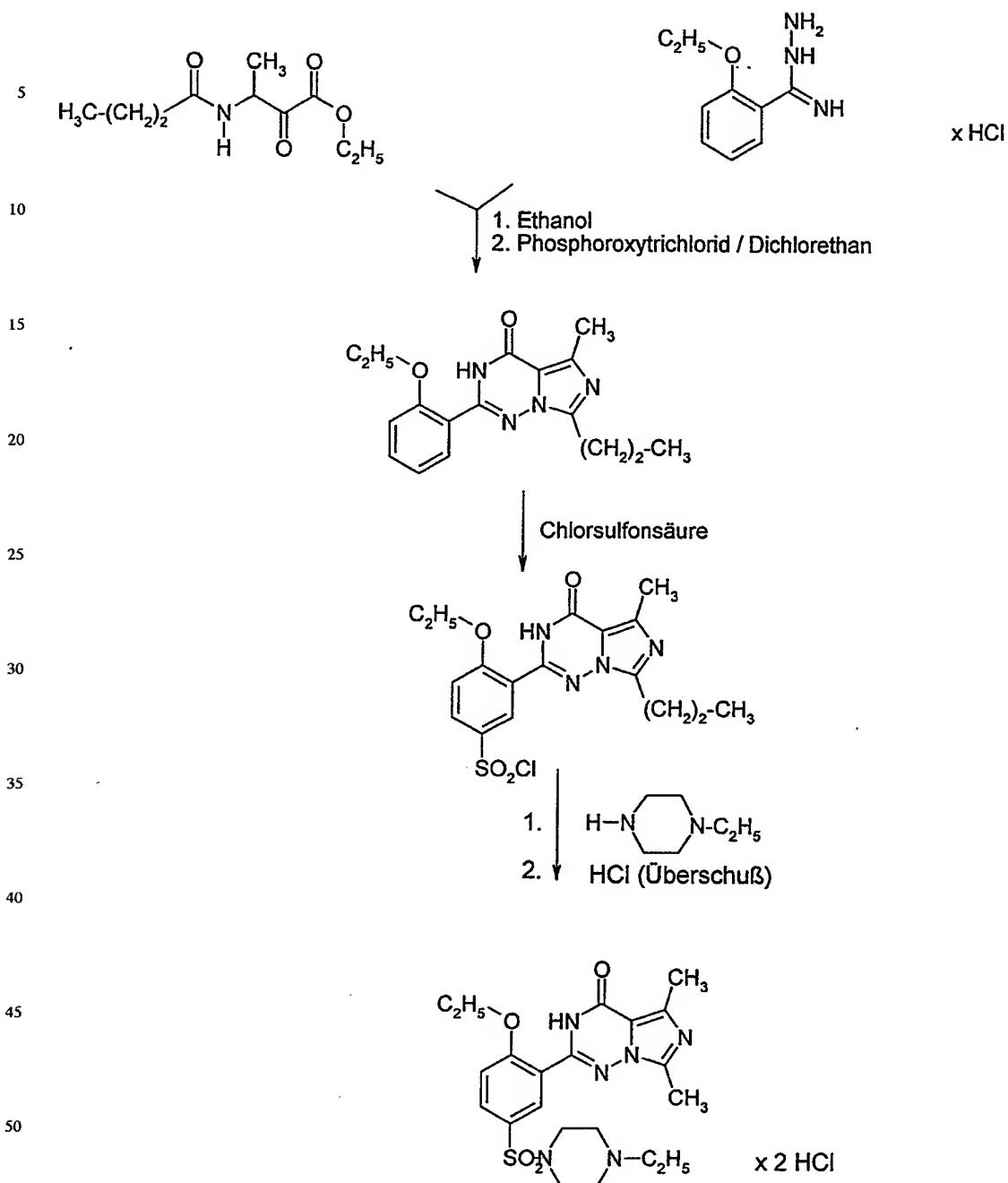
umsetzt und anschließend mit einem Überschuß von Chlorwasserstoffsäure in das Dihydrochlorid der Formel (I) überführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgende Formelschema beispielhaft erläutert werden:

55

60

65



Als Lösemittel für die einzelnen Schritte eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton, Dimethoxyethan oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt ist für den ersten Schritt Ethanol und für den zweiten Schritt Dichlorethan.

Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C, bevorzugt von 0°C bis 70°C.

Die erfundungsgemäßen Verfahrensschritte werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Umsetzung zu der Verbindung der Formel (V) erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur und Normaldruck.

Die Umsetzung mit dem Amin der Formel (VI) erfolgt in einem der oben aufgeführten chlorierten Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise in Dichlormethan. Das Dihydrochlorid wird durch Zugabe von etherischer HCl gebildet.

DE 198 12 462 A 1

Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C , bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind teilweise bekannt oder neu und können dann hergestellt werden, indem man 5

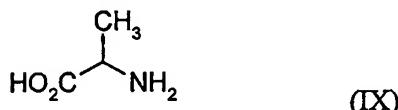
die Verbindung der allgemeinen Formel (VIII)

$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO-T}$ (VIII) 10

worin

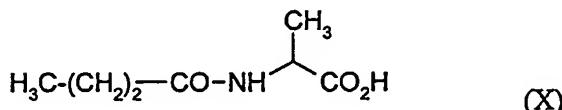
T für Halogen, vorzugsweise für Chlor steht,

zunächst durch Umsetzung mit der Verbindung der Formel (IX) 15



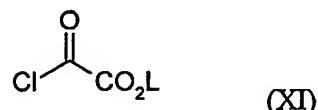
20

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und Trimethylsilylchloridin die Verbindung der Formel (X)



25

überführt und abschließend mit der Verbindung der Formel (XI) 30



35

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt.

Als Lösemittel für die einzelnen Schritte des Verfahrens eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern.

Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton, Dimethoxyethan oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt ist für den ersten Schritt Dichlormethan und für den zweiten Schritt ein Gemisch aus Tetrahydrofuran und Pyridin.

40

Als Basen eignen sich im allgemeinen Alkalihydride oder -alkoholate, wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin oder C₁-C₄-Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Triethylamin, Pyridin und/oder Dimethylaminopyridin.

45

Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 4 mol, bevorzugt von 1,2 mol bis 3 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindung der Formel (IX) eingesetzt.

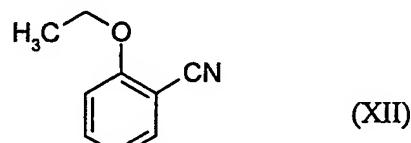
50

Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C , bevorzugt von 0°C bis 100°C .

Die Verbindungen der Formeln (VIII), (IX), (X) und (XI) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

55

Die Verbindung der Formel (III) kann hergestellt werden, indem man die Verbindung der Formel (XII)



60

mit Ammoniumchlorid in Toluol und in Anwesenheit von Trimethylaluminium in Hexan in einem Temperaturbereich von -20°C bis Raumtemperatur, vorzugsweise bei 0°C und Normaldruck umgesetzt und das entstehende Amidin, gegebenenfalls in situ, mit Hydrazin-hydrat umgesetzt.

65

DE 198 12 462 A 1

Die Verbindung der Formel (XII) ist an sich bekannt und nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindung der Formel (IV) ist neu und kann wie oben beschrieben und somit in Analogie zu bekannten Methoden [vgl. David R. Marshall, Chemistry and Industry, 2 May 1983, 331–335] hergestellt werden.

Die Verbindung der Formel (V) ist neu und kann wie oben beschrieben und somit in Analogie nach der in der Publikation Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1974, Seite 338–339 beschriebenen Methode, hergestellt werden.

Das Amin der Formel (VI) ist bekannt und nach üblichen Methoden herstellbar bzw. käuflich.

Die Verbindung der Formel (VII) ist neu und kann wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die erfundungsgemäße Verbindung der Formel (I) zeigt ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirk-

10 spektrum.

Sie inhibiert c-GMP metabolisierende Phosphodiesterasen. Insbesondere hat sie eine starke inhibierende Wirkung auf PDE V. Dies führt zu einem Anstieg von c-GMP. Es können somit cGMP regulierte Vorgänge beeinflußt werden. Die differenzierte Expression der Phosphodiesterase V in verschiedenen Zellen, Geweben und Organen, ebenso wie die differenzierte subzelluläre Lokalisation dieses Enzyms, ermöglichen in Verbindung mit dem erfundungsgemäßen selektiven

15 Inhibitor, eine selektive Adressierung der verschiedenen von cGMP regulierten Vorgänge.

Außerdem verstärkt die erfundungsgemäße Verbindung die Wirkung von Substanzen, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), ANP (atrial natriuretic peptide), von Nitrovasodilatoren und allen anderen Substanzen, die auf eine andere Art als Phosphodiesterase-Inhibitoren die cGMP-Konzentration erhöhen.

Sie kann daher in Arzneimitteln zur Behandlung von cardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks, neuronaler Hypertonie, stabiler und instabiler Angina, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen,

20 von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorischen und ischämischen Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutane transluminale Angioplastie (PTA), percutan transluminale Koronarangioplastie (PTCA) und Bypass eingesetzt werden. Weiterhin können sie auch Bedeutung für cerebrovaskuläre Erkrankungen haben. Die relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur macht sie geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Inkontinenz sowie insbesondere zur Behandlung der

25 erektilen Dysfunktion.

Aktivität der Phosphodiesterasen (PDE's)

30

Die c-GMP stimulierbare PDE II, die c-GMP hemmbar PDE III und die cAMP spezifische PDE IV wurden entweder aus Schweine- oder Rinderherzmuskel isoliert. Die Ca^{2+} -Calmodulin stimulierbare PDE I wurde aus Schweineaorta, Schweinehirn oder bevorzugt aus Rinderorta isoliert. Die c-GMP spezifische PDE V wurde aus Schweinedünndarm, Schweineaorta, humanen Blutplättchen und bevorzugt aus Rinderorta gewonnen. Die Reinigung erfolgte durch Anionenaustauschchromatographie an MonoQ® Pharmacia im wesentlichen nach der Methode von M. Hoey and Miles D. Houslay, Biochemical Pharmacology, Vol. 40, 193–202 (1990) und C. Lugman et al. Biochemical Pharmacology Vol. 35 1743–1751 (1986).

Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt in einem Testansatz von 100 μl in 20 mM Tris/HCl-Puffer pH 7,5 der 5 mM MgCl_2 , 0,1 mg/ml Rinderserumalbumin und entweder 800 Bq $^3\text{HcAMP}$ oder $^3\text{HcGMP}$ enthält. Die Endkonzentration der entsprechenden Nucleotide ist 10^{-6} mol/l. Die Reaktion wird durch Zugabe des Enzyms gestartet, die Enzymmenge ist so bemessen, daß während der Inkubationszeit von 30 min ca. 50% des Substrates umgesetzt werden. Um die cGMP stimulierbare PDE II zu testen, wird als Substrat $^3\text{HcAMP}$ verwendet und dem Ansatz 10^{-6} mol/l nicht markiertes cGMP zugesetzt. Um die Ca^{2+} -Calmodulinabhängige PDE I zu testen, werden dem Reaktionsansatz noch CaCl_2 1 μM und Calmodulin 0,1 μM zugesetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 μl Acetonitril, das 1 mM cAMP und 1 mM AMP enthält, gestoppt. 100 μl des Reaktionsansatzes werden auf der HPLC getrennt und die Spaltprodukte "Online" mit einem Durchflußscintillationszähler quantitativ bestimmt. Es wird die Substanzkonzentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um 50% vermindert ist. Zusätzlich wurde zur Testung der "Phosphodiesterase ^3H cAMP-SPA enzyme assay" und der "Phosphodiesterase ^3H cGMP-SPA enzyme assay" der Firma Amersham Life Science verwendet. Der Test wurde nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchsprotokoll durchgeführt. Für die Aktivitätsbestimmung der PDE2 wurde der ^3H cAMP SPA assay verwendet, wobei dem Reaktionsansatz 10^{-6} M cGMP zur Aktivierung des Enzyms zugegeben wurde. Für die Messung der PDE1 wurden Calmodulin 10^{-7} M und CaCl_2 1 μM zum Reaktionsansatz zugegeben. Die PDE5 wurde mit dem ^3H cGMP SPA assay gemessen.

Inhibition der Phosphodiesterasen in vitro

55

Bsp.-Nr.	PDE I	PDE II	PDE V
	IC_{50} [nM]	IC_{50} [nM]	IC_{50} [nM]
60 1	200	>1000	2

Grundsätzlich führt die Inhibition einer oder mehrerer Phosphodiesterasen dieses Typs zu einer Erhöhung der cGMP-Konzentration. Dadurch ist die Verbindung interessant für alle Therapien, in denen eine Erhöhung der cGMP-Konzentration als heilsam angenommen werden kann.

Die Untersuchung der cardiovaskulären Wirkungen wurden an SH-Ratten und Hunden durchgeführt. Die Substanz wurde intravenös oder oral appliziert.

DE 198 12 462 A 1

Die Untersuchung auf erektionsauslösende Wirkung wurde am wachen Kaninchen durchgeführt [Naganuma H, Egashira T, Fuji J, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 20, 177–183 (1993)]. Die Substanzen wurden intravenös, oral oder parenteral appliziert.

Der neue Wirkstoff sowie seine physiologisch unbedenklichen Salze (z. B. Hydrochloride, Maleinate oder Lactate) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken des Wirkstoffes mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, z. B. perlingual, buccal, intravenös, nasal, rektal oder inhalativ.

Für die Anwendung beim Menschen werden bei oraler Administration Dosierungen von 0,001 bis 500 mg pro Person vorzugsweise 0,01–200 mg pro Person sinnvollerweise verabreicht. Bei parenteraler Administration ist eine Dosierung von 0,001 mg pro Person – 50 mg pro Person sinnvoll.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den oben genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die erfundungsgemäße Verbindung ist auch zur Anwendung in der Tiermedizin geeignet. Für Anwendungen in der Tiermedizin kann die Verbindung oder ihre nicht toxischen Salze in einer geeigneten Formulierung in Übereinstimmung mit den allgemeinen tiermedizinischen Praxen verabreicht werden. Der Tierarzt kann die Art der Anwendung und die Dosierung nach Art des zu behandelnden Tieres festlegen.

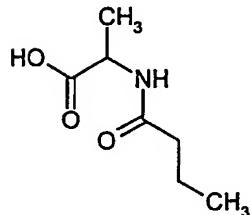
Ausgangsverbindungen

30

Beispiel 1A

2-Butyrylaminopropionsäure

35



40

22.27 g (250 mmol) D,L-Alanin und 55.66 g (550 mmol) Triethylamin werden in 250 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. 59,75 g (550 mmol) Trimethylsilylchlorid werden zugetropft und die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur und eine Stunde bei 40°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf –10°C werden 26.64 g (250 mmol) Buttersäurechlorid zugetropft und die resultierende Mischung 2 Stunden bei –10°C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

45

Unter Eiskühlung werden 125 ml Wasser zugetropft und die Reaktionsmischung 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird bis zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Aceton verrieben und die Mutterlauge abgesaugt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographiert. Das erhaltene Produkt wird in 3N Natronlauge gelöst und die resultierende Lösung bis zur Trockene eingedampft. Es wird mit konz. HCl aufgenommen und wieder bis zur Trockene eingedampft. Es wird mit Aceton verrührt, vom ausgefallenden Feststoff abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 28.2 g (71%) eines zähen Öls, das nach einiger Zeit kristallisiert. 200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d6): 0.84, t, 3H; 1.22, d, 3H; 1.50, hex, 2H; 2.07, t, 2H; 4.20, quin., 1H; 8.09, d, 1H.

50

55

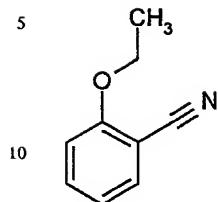
60

65

DE 198 12 462 A 1

Beispiel 2A

2-Ethoxybenzonitril

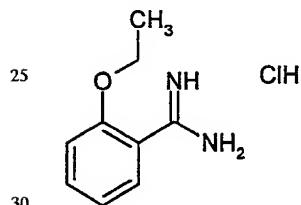


25 g (210 mmol) 2-Hydroxybenzonitril werden mit 87 g Kaliumcarbonat und 34.3 g (314.8 mmol) Ethylbromid in 15 500 ml Aceton über Nacht refluxiert. Es wird vom Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält 30.0 g (97%) einer farblosen Flüssigkeit.
 200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.48, t, 3H; 4.15, quart., 2H; 6.99, dt, 2H; 7.51, dt, 2H.

Beispiel 3A

20

2-Ethoxybenzamidinhydrochlorid



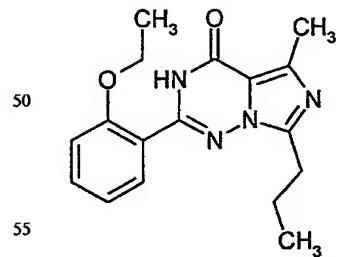
21.4 g (400 mmol) Ammoniumchlorid werden in 375 ml Toluol suspendiert und die Suspension auf 0°C abgekühlt. 200 ml einer 2M Lösung von Trimethylaluminium in Hexan werden zugetropft und die Mischung bis zur beendeten Gasentwicklung bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 29.44 g (200 mmol) 2-Ethoxybenzonitril wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 80°C (Bad) gerührt.

35 Die abgekühlte Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung zu einer Suspension aus 100 g Kieselgel und 950 ml Chloroform gegeben und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird abgesaugt und mit der gleichen Menge Methanol nachgewaschen. Die Mutterlauge wird eingedampft, der erhaltene Rückstand mit einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (9 : 1) verrührt, der Feststoff abgesaugt und die Mutterlauge eingedampft. Man erhält 40 30.4 g (76%) farblosen Feststoff.
 200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.36, t, 3H; 4.12, quart., 2H; 7.10, t, 1H; 7.21, d, 1H; 7.52, m, 2H; 9.30, s, breit, 4H.

Beispiel 4A

45

2-(2-Ethoxy-phenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f](1,2,4]triazin-4-on



7.16 g (45 mmol) 2-Butyrylamino-propionsäure werden mit 10.67 g Pyridin in 45 ml THF gelöst und nach Zugabe einer Spatelspitze DMAP zum Rückfluß erhitzt. 12.29 g (90 mmol) Oxalsäure-ethylesterchlorid werden langsam zugeropft und die Reaktionsmischung wird 3 Stunden refluxiert. Es wird auf Eiswasser gegossen, dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird in 15 ml Ethanol aufgenommen und mit 2.15 g Natriumhydrogencarbonat 2.5 Stunden refluxiert. Die abgekühlte Lösung wird filtriert.

60 Zu einer Lösung von 9.03 g (45 mmol) 2-Ethoxybenzamidinhydrochlorid in 45 ml Ethanol tropft man unter Eiskühlung 2.25 g (45 mmol) Hydrazinhydrat zu und röhrt die resultierende Suspension noch 10 Minuten bei Raumtemperatur.
 65 Zu dieser Reaktionsmischung gibt man die oben beschriebene ethanolische Lösung und röhrt 4 Stunden bei 70°C Badtemperatur. Nach Filtration wird eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Dieser Rückstand wird in 60 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und nach Zugabe von 7.5 ml Phosphoroxychlorid 2 Stunden

DE 198 12 462 A 1

refluxiert. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonatlösung und festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie mit Ethylacetat und Kristallisation ergeben 4.00 g (28%) farblosen Feststoff, $R_f = 0.42$ (Dichlormethan/Methanol=95 : 5).

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02, t, 3H; 1.56, t, 3H; 1.89, hex, 2H; 2.67, s, 3H; 3.00, t, 2H; 4.26, quart., 2H; 7.05, m, 2H; 7.50, dt, 1H; 8.17, dd, 1H; 10.00, s, 1H. 5

Beispiel 5A

4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid 10



2.00 g (6.4 mmol) 2-(2-Ethoxy-phenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on werden langsam zu 3.83 ml Chlorsulfonsäure bei 0°C gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, auf Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Man erhält 2.40 g (91%) farblosen Schaum. 25

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.03, t, 3H; 1.61, t, 2H; 1.92, hex, 2H; 2.67, s, 3H; 3.10, t, 2H; 4.42, quart., 2H; 7.27, t, 1H; 8.20, dd, 1H; 8.67, d, 1H; 10.18, s, 1H.

Beispiel 6A

2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on 30



470 mg (1.14 mmol) 4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Es werden 390 mg (3.42 mmol) N-Ethyl-piperazin zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt, die organische Phase zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Kristallisation aus Ether ergibt 370 mg (66%) farblosen Feststoff. 55

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01, t, 3H; 1.59, t, 3H; 1.88, hex, 2H; 2.42, quart., 2H; 2.56, m, 4H; 2.63, s, 3H; 3.00, t, 2H; 3.10, m, 4H; 4.33, quart., 2H; 7.17, d, 1H; 7.88, dd, 1H; 8.44, d, 1H; 9.75, s, 1H.

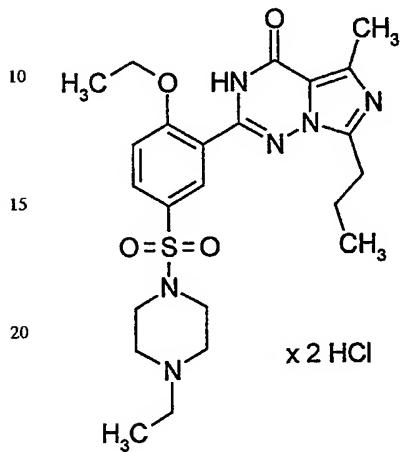
60

65

Herstellungsbeispiel

Beispiel 1

5 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]triazin-4-on Dihydrochlorid

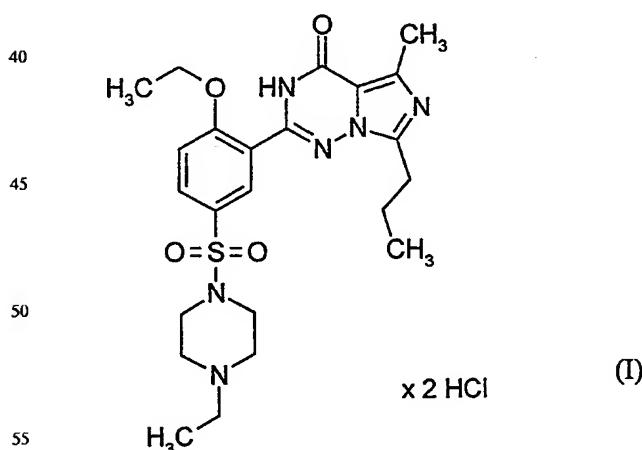


0.35 g (0.712 mmol) 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]triazin-4-on werden in 8 ml Ether suspendiert und soviel Dichlormethan zugegeben, bis eine homogene Lösung entsteht. Man gibt 2,4 ml einer 1M Lösung von HCl in Ether zu, röhrt 20 Minuten bei Raumtemperatur und saugt ab. Man erhält 372 mg (99%) 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on Dihydrochlorid.

30 200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.96, t, 3H; 1.22, t, 3H; 1.36, t, 3H; 1.82, sex., 2H; 2.61, s, 3H; 2.88, m, 2H; 3.08, m, 6H; 3.50, m, 2H; 3.70, m, 2H; 4.25, quart., 2H; 7.48, d, 1H; 7.95, m, 2H; 11.42, s, 1H; 12.45, s, 1H.

Patentansprüche

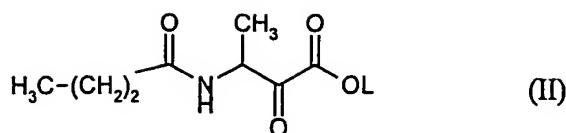
35 1. 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on Dihydrochlorid der Formel (I)



2. 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on Dihydrochlorid der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Erkrankungen.

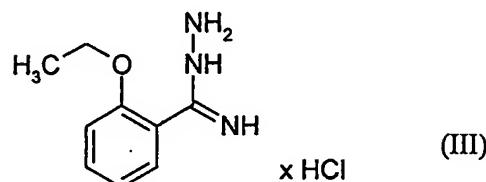
60 3. Verfahren zur Herstellung von 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on Dihydrochlorid gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

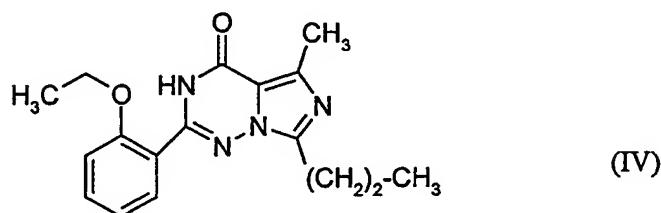


in welcher
L für Methyl oder Ethyl steht,

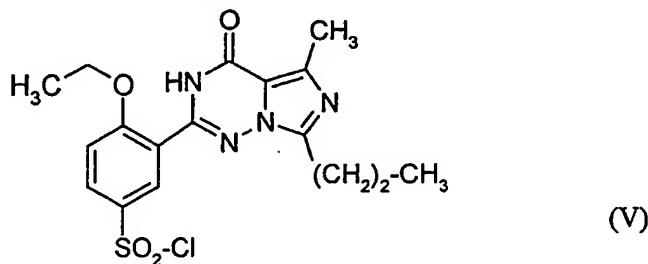
mit der Verbindung der Formel (III)



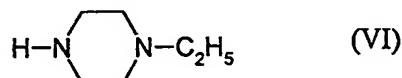
in einer Zweistufenreaktion in den Systemen Ethanol und Phosphoroxytrichlorid/Dichlorethan in die Verbindung
der Formel (IV)



überführt, in einem weiteren Schritt mit Chlorsulfosäure zu der Verbindung der Formel (V)



umsetzt und abschließend mit dem Amin der Formel (VI)

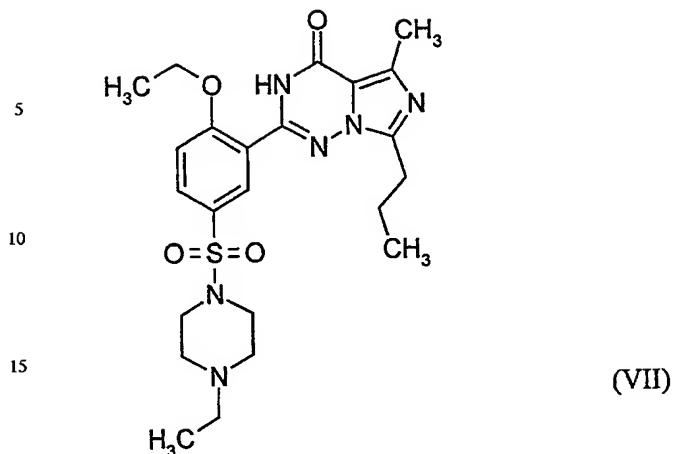


in inerten Lösemitteln zu dem entsprechenden Sulfonamid der Formel (VII)

55

60

65



20 umsetzt und anschließend mit einem Überschuß von Chlorwasserstoffsäure in das Dihydrochlorid der Formel (I) überführt.

4. Arzneimittel enthaltend 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on Dihydrochlorid gemäß Ansprüchen 1 bis 3 sowie pharmakologisch unbedenkliche Formulierungsmittel.

25 5. Arzneimittel gemäß Anspruch 4 zur Behandlung von cardiovaskulären, cerebrovaskulären Erkrankungen und/oder Erkrankungen des Urogenitaltraktes.

6. Arzneimittel gemäß Anspruch 5 zur Behandlung von erektiler Dysfunktion.

7. Verwendung von 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on Dihydrochlorid gemäß Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln.

30

35

40

45

50

55

60

65